

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **09143182 A**(43) Date of publication of application: **03.06.97**

(51) Int. Cl.

**C07D487/06**  
**A61K 31/505**  
**A61K 31/505**  
**A61K 31/505**

(21) Application number: **07345376**(22) Date of filing: **28.11.95**(71) Applicant: **KISSEI PHARMACEUT CO LTD**

(72) Inventor:  
**KITAZAWA MAKIO**  
**SAKA MASAOKI**  
**OKAZAKI KOSUKE**  
**OZAWA MOTOHIRO**  
**YAZAKI TOSHIKAZU**  
**YAMAGISHI RYOICHI**

(54) **NEW**

**5,6-DIHYDROPYRROLO(3,2,1-IJ)QUINAZOLINE-1-ONE DERIVATIVE**

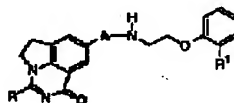
an acid such as concentrated hydrochloric acid.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

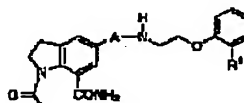
(57) Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a new compound useful as a therapeutic agent for dysuria and an antihypertensive agent due to possession of strong a receptor antagonism and exhibition of excellent urethra and prostate smooth muscle contractile function and hypotensive effect.

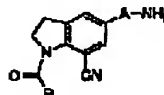
**SOLUTION:** This compound is shown by formula I (R is a 1-6C alkyl; R<sup>1</sup> is H or a 1-6C alkoxy which may be replaced with a halogen; A is a 1-6C alkylene) or its salt such as 5,6-dihydroxy-8-[2-[[2-(2-ethoxyphenoxy)-1 ethyl]amino]propyl]-3-methylpyrrolo[3,2,1-ij]quinazolin-1-one. The compound, for example, is obtained by subjecting a compound of formula II to ring formation in the presence of a base substance such as sodium hydrogencarbonate. The starting raw material of formula II, for example, is obtained by reacting a compound of formula III with a compound of formula IV, then subjecting the reaction product to optical resolution, if required, to give an optically active substance and hydrolyzing the cyano group into a carbamoyl group with



I



II



III



IV

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-143182

(43) 公開日 平成9年(1997)6月3日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 487/06			C 0 7 D 487/06	
A 6 1 K 31/505	ABU		A 6 1 K 31/505	ABU
	ACV			ACV
	AED			AED

審査請求 未請求 請求項の数 1 書面 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願平7-345376

(22) 出願日 平成7年(1995)11月28日

(71) 出願人 000104560

キッセイ薬品工業株式会社

長野県松本市芳野19番48号

(72) 発明者 北澤 牧雄

長野県松本市寿北2丁目2番6号

(72) 発明者 阪 正昭

長野県塩尻市大字広丘高出1486-677 パ  
ルデンス桔梗A-1

(72) 発明者 岡崎 浩輔

長野県南安曇郡穂高町大字柏原1822番地1  
サンビレッジ西穂高D-201

最終頁に続く

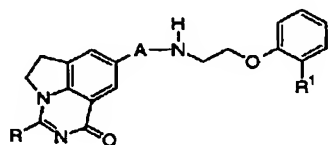
(54) 【発明の名称】 新規な5, 6-ジヒドロピロロ〔3, 2, 1-i j〕キナゾリン-1-オン誘導体

(57) 【要約】

【課題】  $\alpha$  受容体拮抗作用を有し、医薬品として有用である新規な5, 6-ジヒドロピロロ〔3, 2, 1-i j〕キナゾリン-1-オン誘導体および薬理的に許容される塩を提供する。

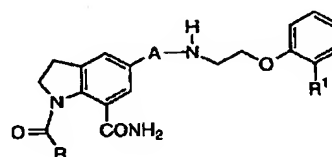
【解決手段】

【化1】



(式中のRはアルキル基、R<sup>1</sup>は水素原子またはハロゲン原子が置換してもよいアルコキシ基、Aはアルキレン基)で表される5, 6-ジヒドロピロロ〔3, 2, 1-i j〕キナゾリン-1-オン誘導体および薬理的に許容される塩を提供する。例えば、

【化2】

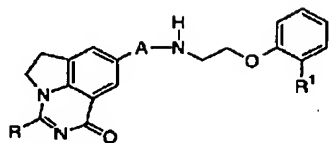


(式中のRはアルキル基、R<sup>1</sup>は水素原子またはハロゲン原子が置換してもよいアルコキシ基、Aはアルキレン基)で表される化合物を塩基性物質の存在下に環化して製する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式

## 【化1】



(式中のRは炭素数1～6のアルキル基であり、R<sup>1</sup>は水素原子または置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子を有していてもよい炭素数1～6のアルコキシ基であり、Aは炭素数1～6のアルキレン基である)で表される5, 6-ジヒドロピロロ〔3, 2, 1-ij〕キナゾリン-1-オンおよびその薬理学的に許容される塩。

## 【発明の詳細な説明】

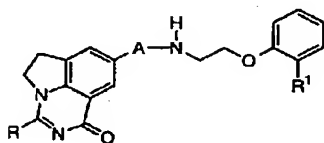
## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は医薬品として有用な5, 6-ジヒドロピロロ〔3, 2, 1-ij〕キナゾリン-1-オン誘導体に関するものである。

【0002】さらに詳しく述べれば、本発明は $\alpha$ 受容体拮抗作用を有する、一般式

## 【0003】

## 【化2】



(I)

【0004】(式中のRは炭素数1～6のアルキル基であり、R<sup>1</sup>は水素原子または置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子を有していてもよい炭素数1～6のアルコキシ基であり、Aは炭素数1～6のアルキレン基である)で表される5, 6-ジヒドロピロロ〔3, 2, 1-ij〕キナゾリン-1-オンおよびその薬理学的に許容される塩に関するものである。

## 【0005】

【従来の技術】本発明の前記一般式(I)で表される5, 6-ジヒドロピロロ〔3, 2, 1-ij〕キナゾリン-1-オン誘導体は文献未記載の新規な骨格を有する化合物であり、化学技術文献等に全く記載されていない。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、 $\alpha$ 受容体拮抗作用を有する新規な5, 6-ジヒドロピロロ〔3, 2, 1-ij〕キナゾリン-1-オン誘導体を提供することである。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは $\alpha$ 受容体拮抗作用を有する化合物を開発すべく鋭意研究を重ねた結

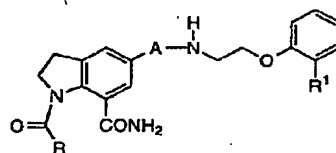
果、前記一般式(I)で表される5, 6-ジヒドロピロロ〔3, 2, 1-ij〕キナゾリン-1-オン誘導体が、強い $\alpha$ 受容体拮抗作用を発揮し、すぐれた尿道および前立腺の平滑筋収縮作用および血圧低下作用を有することにより、排尿困難治療剤または降圧剤として有用であるという知見を得、本発明を成すに至った。

【0008】ここで、本発明の一般式(I)で表される化合物について炭素数1～6のアルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状および分枝状のアルキル基を示し、炭素数1～6のアルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状および分枝状のアルコキシ基を示し、炭素数1～6のアルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、メチルメチレン基、プロピレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基等の炭素数1～6の直鎖状および分枝状のアルキレン基を示し、更に、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を示す。

【0009】本発明の一般式(I)で表される5, 6-ジヒドロピロロ〔3, 2, 1-ij〕キナゾリン-1-オン誘導体は、例えば、一般式

## 【0010】

## 【化3】



(II)

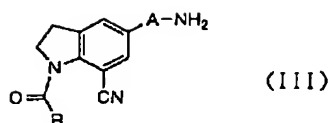
【0011】(式中のR、R<sup>1</sup>およびAは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸カリウム等の塩基性物質の存在下に環化することにより製造することができる。

【0012】上記製造方法の出発原料である前記一般式(II)で表されるインドリン誘導体は以下のように製造することができる。

## 【0013】即ち、一般式

## 【0014】

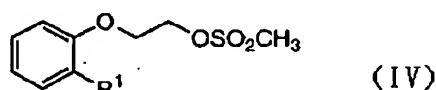
## 【化4】



【0015】(式中のRおよびAは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物と一般式

【0016】

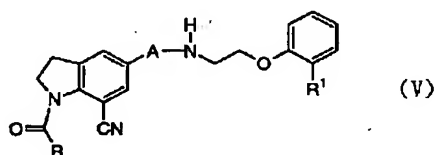
【化5】



【0017】(式中のR<sup>1</sup>は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物とを反応することにより得られる、一般式

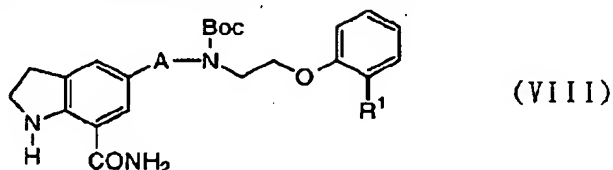
【0018】

【化6】



【0019】(式中のR、R<sup>1</sup>およびAは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を、必要に応じ光学分割して光学活性体を得た後、常法に従い、濃塩酸等の酸でシアノ基をカルバモイル基に加水分解することにより製造することができる。

【0020】また、前記一般式(V)の化合物において



【0026】(式中のR<sup>1</sup>、AおよびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得た後、一般式

【0027】

R-COOH

(IX)

【0028】(式中のRは前記と同じ意味をもつ)で表されるカルボン酸またはそれらの反応性官能的誘導体とを、必要に応じ、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1,1'-カルボニルジイミダゾール、オキシ塩化リンまたは三塩化リン等の縮合剤の存在下反応させることにより、一般式

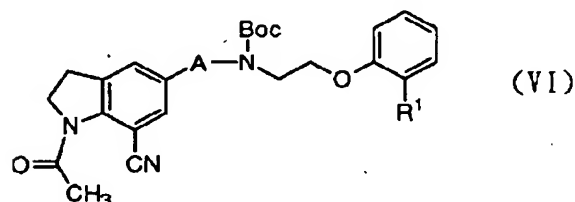
【0029】

【化10】

Rがメチル基の化合物を、必要に応じ光学分割して光学活性体を得た後、常法に従い、アミノ基をtert-ブトキシカルボニル基で保護することにより、一般式

【0021】

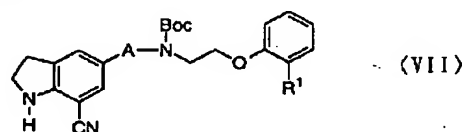
【化7】



【0022】(式中のBocはtert-ブトキシカルボニル基であり、R<sup>1</sup>およびAは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得た後、常法に従い、苛性ソーダ等で脱アセチル化して得られる、一般式

【0023】

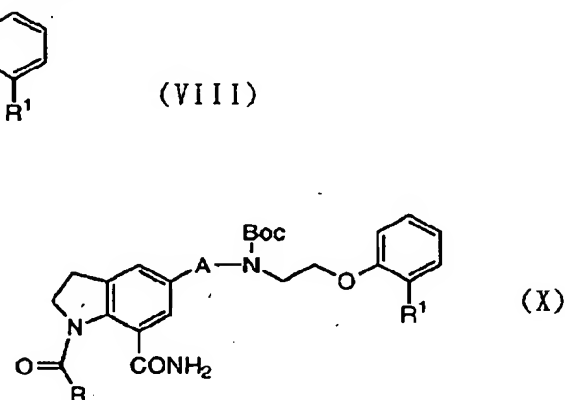
【化8】



【0024】(式中のR<sup>1</sup>、AおよびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を、常法に従い、苛性ソーダの存在下、過酸化水素で処理することにより、シアノ基をカルバモイル基に加水分解して、一般式

【0025】

【化9】

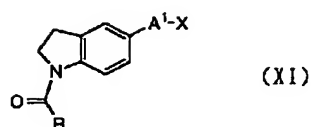


【0030】(式中のR、R<sup>1</sup>、AおよびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得た後、常法に従い、脱Boc化することにより製造することもできる。

【0031】上記製造方法において用いられる出発原料の前記一般式(III)で表される化合物は、一般式

【0032】

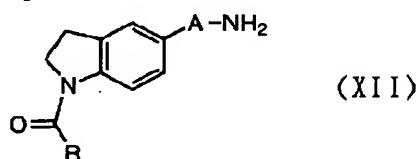
【化11】



【0033】(式中のA¹は炭素数1~6のオキソ基を有してもよいアルキレン基であり、Xは塩素原子または臭素原子であり、Rは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物とフタルイミドカリウムとを反応させた後、オキソ基を有する化合物の場合は、更に、トリエチルシラン等の還元剤で還元し、または、一般式

【0034】

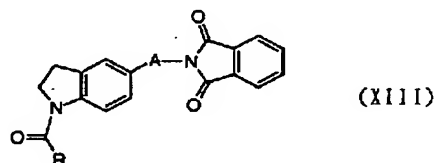
【化12】



【0035】(式中のRおよびAは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物とN-カルボエトキシフタルイミドを反応させることにより得られる、一般式

【0036】

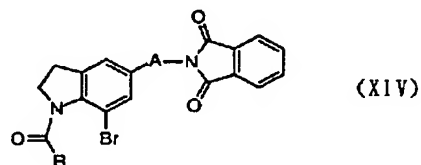
【化13】



【0037】(式中のRおよびAは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を、N-ブロモスクシンイミド等のブロム化剤でブロム化して、一般式

【0038】

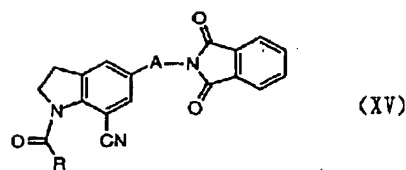
【化14】



【0039】(式中のRおよびAは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得、さらにシアン化銅を用いて反応を行うことにより、一般式

【0040】

【化15】

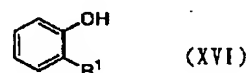


【0041】(式中のRおよびAは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得た後、ヒドラジン-水混合物で処理することにより製造することができる。

【0042】前記製造方法においてもう一方の出発原料である前記一般式(I V)の化合物は、市販品または相当するメチルエーテル誘導体を例えば、三臭化ホウ素等により脱メチル化することにより得られる、一般式

【0043】

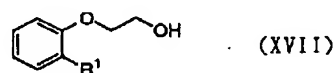
【化16】



【0044】(式中のR¹は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を2-クロロエタノールまたは2-プロモエタノールと反応させ、一般式

【0045】

【化17】



【0046】(式中のR¹は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得、次いで、メタンスルホンクロリドと反応させることにより製造することができる。

【0047】前記製造方法において用いられる前記一般式(XI)、(XII)で表される化合物は、新規化合物を含んでいるが、文献記載の方法またはそれと類似の方法により容易に製造することができる。

【0048】本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、常法に従い、薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、2,4-ジメチルベンゼンスルホン酸、2,5-ジメチルベンゼンスルホン酸、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホン酸、(+)-カンファースルホン酸、(-)-カンファースルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1-ブタンスルホン酸、フマル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等との酸付加塩をあげることができる。

【0049】また、本発明の前記一般式(I)で表される化合物およびその酸付加塩には、水和物や、エタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

【0050】本発明の前記一般式(I)で表される化合

物は、置換基AまたはR<sup>1</sup>の種類によって不斉炭素が存在する場合があるが、その場合、立体配置は限定されることなく、(R)配置、(S)配置または(R)、(S)配置の混合物のいずれでもよい。

【0051】本発明の前記一般式(I)の化合物は、北田真一郎らによる試験(J. Smooth Muscle Res., 27(4), 254(1991))に準拠した方法で実施した、ラットを用いたin vivoの試験において、概ね1~150μg/kgの用量でフェニレフリン(30μg/kg)による尿道の収縮から生じる尿道内圧の上昇を50%阻害する優れた阻害活性を示し、排尿困難治療剤として有用な化合物である。

【0052】また、被検化合物を大腿静脈から静脈内投与したラットにおける通常行われるin vivoでの血圧測定試験において、本発明の前記一般式(I)の化合物は約6~1500μg/kgで15%血圧降下作用を示し、降圧剤としても有用な化合物である。

【0053】本発明の前記一般式(I)で表される化合物およびその塩を実際の治療に用いる場合、適当な医薬品組成物、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤などとして経口的あるいは非経口的に投与される。これらの医薬品組成物は一般の調剤において行われる製剤学的方法により調製することができる。

【0054】その投与量は対象となる患者の性別、年齢、体重、症状の度合などによって適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.5~500mg、非経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.05~100mgの範囲内で投与される。

【0055】

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.89(3H, d, J=6.4Hz), 2.27(3H, s), 3.26(2H, t, J=8.4Hz), 4.14(2H, t, J=8.4Hz), 5.27(1H, q, J=6.4Hz), 7.87(1H, s), 7.89(1H, d, J=8.4Hz), 8.26(1H, d, J=8.4Hz)

【0058】N, N-ジメチルホルムアミド1700mlに1-アセチル-5-(2-ブロモプロピオニル)インドリン260g及びフタルイミドカリウム163gを加え、攪拌下100℃で40分間反応させた。反応液を水5000mlに注ぎ、析出した白色結晶をろ取し、水

【発明の実施の形態】本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明する。ただし、これは実施態様を示したものであり、本発明はこれに限定されるものではない。なお、参考例中の化合物の融点および沸点はすべて未補正である。

【0056】

【実施例】

参考例 1

1-アセチル-5-(2-アミノプロピル)インドリン-7-カルボニトリル1, 2-ジクロロエタン500mlに塩化アルミニウム200gを懸濁した液に、0℃攪拌下2-ブロモプロピオニルプロミド140.3gを加えた後、30分攪拌した。この反応液に0℃攪拌下1-アセチルインドリン80gを1, 2-ジクロロエタン500mlに溶かした溶液を1時間かけて滴下後、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水2000mlに注ぎ、30分攪拌後有機層を分取した。水層を塩化メチレン500mlで2回抽出後、先の有機層と合わせ2N塩酸500mlで2回、水500mlで2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液500mlで2回、水500mlで1回順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留結晶に酢酸エチル250mlを加え結晶を細かくしたのち、ヘキサン250mlを加え、ろ取後乾燥し、融点140~142℃の1-アセチル-5-(2-ブロモプロピオニル)インドリン131.7gを得た。

【0057】

IR (KBr): νC=O 1675, 1660 cm<sup>-1</sup>

1000mlで洗ったのち乾燥し、融点207~210℃の1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピオニル)インドリン273.6gを得た。

【0059】

IR (KBr): νC=O 1778, 1708, 1666 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.71(3H, d, J=7.1Hz), 2.21(3H, s), 3.15-3.25(2H, m), 4.07(2H, t, J=8.5Hz), 5.61(1H, q, J=7.1Hz), 7.63(1H, d, J=8.7Hz), 7.65-7.70(2H, m), 7.75-7.85(3H, m), 8.13(1H, d, J=8.7Hz)

【0060】トリフルオロ酢酸818gに1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピオニル)インドリン260gを溶かした溶液に、氷冷攪拌下トリエチルシラン

192gを加えた。この混合物を50℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮したのち、残留物を氷水1500ml中に攪拌下注ぎ、更に酢酸エチル250mlを

加えた。更にヘキサン1000mlを加えると白濁し始めたのち結晶が析出した。この混合物を20分間攪拌後、結晶をろ取し、ヘキサン500mlで洗ったのち減圧乾燥し、融点204~207℃の1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピル)インドリン229.7g

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
3

δ: 1.51(3H, d, J=6.9Hz), 2.17(3H, s), 2.90-3.20(3H, m), 3.29(1H, dd, J=13.8, 9.4Hz), 3.99(2H, t, J=8.4Hz), 4.50-4.70(1H, m), 6.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.02(1H, s), 7.60-7.85(4H, m), 8.00(1H, d, J=7.9Hz)

【0062】N, N-ジメチルホルムアミド3100mlに1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピル)インドリン218gを懸濁したのち、N-ブロムスクシンイミド145.0gを加え攪拌下に50℃で1時間反応させた。反応液に攪拌下亜硫酸ナトリウム7水和物55.5gの水560ml溶液を加えた。この混合物を氷

IR (KBr): νC=O 1701, 1673 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
3

δ: 1.51(3H, d, J=6.9Hz), 2.23(3H, s), 2.90-3.00(2H, m), 3.05(1H, dd, J=13.9, 7.1Hz), 3.26(1H, dd, J=13.9, 8.9Hz), 4.10(2H, t, J=7.5Hz), 4.55-4.65(1H, m), 7.04(1H, s), 7.21(1H, s), 7.65-7.85(4H, m)

【0064】N, N-ジメチルホルムアミド1200mlに1-アセチル-7-ブromo-5-(2-フタルイミドプロピル)インドリン215gを懸濁した後、シアン化銅49.6gを加え攪拌下に70℃で40分間反応させた。反応液を28%水酸化アンモニウム177g、29%塩化アンモニウム水溶液8800ml及び塩化メチレン2000mlの混液に攪拌下に注ぎ、4時間激しく攪拌後、不溶物をろ去し有機層を分取した。得られた有

IR (KBr): νCN 2228 cm<sup>-1</sup>

νC=O 1707, 1673 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
3

δ: 1.52(3H, d, J=6.9Hz), 2.27(3H, s), 3.00-3.15(3H, m), 3.35(1H, dd, J=13.9, 9.4Hz), 4.09(2H, t, J=8.4Hz), 4.50-4.70(1H, m), 7.27(1H, s), 7.28(1H, s), 7.65-7.85(4H, m)

【0066】メタノール630mlに1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピル)インドリン-7-カルボニトリル50.0gを懸濁したのち、ヒドラジン1水和物20.1gを加えた。この混合物を攪拌下3時間加熱還流し、冷却後2-プロパノール500mlを加え析出結晶をセライトを用いてろ去した。結晶を2-プロパ

を得た。

【0061】

IR (KBr): νC=O 1708, 1659 cm<sup>-1</sup>

水4000mlに攪拌下ゆっくり注ぎ、析出した白色結晶をろ取後、水1000mlで2回洗ったのち、減圧乾燥し、融点178~182℃の1-アセチル-7-ブromo-5-(2-フタルイミドプロピル)インドリン228.7gを得た。

【0063】

機層を飽和食塩水500mlで洗ったのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留結晶に酢酸エチル300mlを加え攪拌した後、ヘキサン250mlを加え結晶をろ取後、メタノール300mlで洗い減圧下に乾燥し、融点207~209℃の1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピル)インドリン-7-カルボニトリル127.8gを得た。

【0065】

ノール500mlで2回洗い、ろ液を合わせ減圧下に濃縮した。残留物に2-プロパノール300mlを加え不溶物をセライトを用いてろ去し、不溶物を2-プロパノール300mlで洗ったのち、ろ液を合わせ減圧下に濃縮した。次いで、残留物に塩化メチレン300mlを加え不溶物をセライトを用いてろ去し、不溶物を塩化メチ

レン100mlで洗った。ろ液を合わせ減圧下に濃縮後、更に残留物にトルエン300mlを加え減圧下に濃縮乾固した。残留物を室温減圧下に15時間乾燥し、融点94~96℃の1-アセチル-5-(2-アミノプロピル)インドリン-7-カルボニトリル32.4gを得た。

【0067】

IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}}$  3375  $\text{cm}^{-1}$   
 $\nu_{\text{CN}}$  2220  $\text{cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}}$  1670  $\text{cm}^{-1}$

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
 3

$\delta$ : 1.11(3H, d, J=6.4Hz), 2.32(3H, s), 2.51(1H, dd, J=13.4, 7.9Hz),  
 2.67(1H, dd, J=13.4, 5.4Hz), 3.05-3.25(3H, m), 4.15(2H, t, J=7.9Hz), 7.25(1H, s), 7.30(1H, s)

【0068】参考例 2

より下記の化合物を得た。

2-ブロモプロピオニルブロミドの代わりにクロロアセチルクロリドを用い、参考例1と同様に処理することに

【0069】

1-アセチル-5-(2-アミノエチル)インドリン-7-カルボニトリル

IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}}$  3410  $\text{cm}^{-1}$

$\nu_{\text{CN}}$  2221  $\text{cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}}$  1666  $\text{cm}^{-1}$

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
 3

$\delta$ : 1.25(2H, br s), 2.32(3H, s), 2.72(2H, t, J=6.8Hz), 2.95  
 (2H, t, J=6.8Hz), 3.12(2H, t, J=8.1Hz), 4.14(2H, t, J=8.1Hz),  
 7.26(1H, s), 7.31(1H, s)

【0070】2-ブロモプロピオニルブロミドの代わりに3-クロロプロピオニルクロリドを用い、参考例1と

ほぼ同様に処理することにより下記の化合物を得た。

【0071】

1-アセチル-5-(3-アミノプロピル)インドリン-7-カルボニトリル

IR (neat):  $\nu_{\text{NH}}$  3367  $\text{cm}^{-1}$

$\nu_{\text{CN}}$  2221  $\text{cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}}$  1673  $\text{cm}^{-1}$

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
 3

$\delta$ : 1.34(2H, br s), 1.74(2H, quint, J=7.3Hz), 2.32(3H, s), 2.64  
 (2H, t, J=7.3Hz), 2.72(2H, t, J=7.3Hz), 3.11(2H, t, J=8.1Hz),  
 4.14(2H, t, J=8.1Hz), 7.24(1H, s), 7.29(1H, s)

【0072】参考例 3

1-アセチル-5-フタルイミドメチルインドリンを原

料として、ブロム化以降の反応工程を参考例1と同様に  
 行うことにより下記の化合物を得た。



## 1-アセチル-5-アミノメチルインドリン-7-カルボニトリル

IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}}$  3395  $\text{cm}^{-1}$  $\nu_{\text{CN}}$  2221  $\text{cm}^{-1}$  $\nu_{\text{C=O}}$  1673  $\text{cm}^{-1}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
3 $\delta$ : 1.41(2H, br s), 2.31(3H, s), 3.13(2H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 3.85(2H, s),4.15(2H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.40(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ )

## 【0073】参考例 4

メタンスルホン酸2-〔2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ〕エチル

2-メトキシフェノール93.1g、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタン105.0g及び炭酸カリウム103.6gをN, N-ジメチルホルムアミド1000ml中に加え、130℃攪拌下に22時間反応させた。反応液に室温攪拌下水1000mlを加えトルエン

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
3 $\delta$ : 3.86(3H, s), 4.38(2H, q,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.85-7.10(4H, m)

【0075】1-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン112gを塩化メチレン230mlに溶かし、氷冷攪拌下に三臭化ホウ素62mlと塩化メチレン110mlの混液を2時間かけて滴下後1時間反応させた。反応液を氷水1000mlにゆっくり注ぎ炭酸水素ナトリウム約160gで中和後、不溶物を

IR (KBr):  $\nu_{\text{OH}}$  3310  $\text{cm}^{-1}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
3 $\delta$ : 4.41(2H, q,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 5.52(1H, s), 6.80-6.90(2H, m), 6.95-7.00

(2H, m)

【0077】2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノール100.5gをエタノール210mlに溶かした溶液に室温攪拌下に炭酸カリウム188g及び2-クロロエタノール55mlを加えた。この混合物を攪拌下50℃で19時間反応させた。反応液に室温攪拌下水1000mlを加え酢酸エチル1000mlで2回

IR (neat):  $\nu_{\text{OH}}$  3400  $\text{cm}^{-1}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
3 $\delta$ : 2.32(1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.90-4.25(4H, m), 4.39(2H, q,  $J=8.4\text{Hz}$ ),

6.90-7.15(4H, m)

【0079】2-〔2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ〕エタノール115gを塩化メチレン440mlに溶かした溶液に、氷冷攪拌下トリエチルアミン74.6mlを加え、次いでメタンスルホン酸

1000mlで3回抽出後、有機層を2N水酸化ナトリウム水溶液500mlで2回、水500mlで2回順次洗ったのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物を減圧蒸留し、沸点89~93℃/13mmHg、淡黄色の1-メトキシ-2-(2, 2-2-トリフルオロエトキシ)ベンゼン82.7gを得た。

## 【0074】

ろ去し、ろ液を酢酸エチル1000mlで3回抽出後、水500mlで2回洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、融点49~50℃の2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノール100.5gを得た。

## 【0076】

抽出した。有機層を水500mlで2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物を減圧蒸留し、沸点85~87℃/0.1mmHg、無色の2-〔2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ〕エタノール115gを得た。

## 【0078】

ロリド39.6mlの塩化メチレン50ml溶液を30分かけて滴下した。反応液を室温で2時間攪拌後、塩化メチレン300mlと水1000mlを加え、有機層を分取した。この有機層を1N塩酸200ml、飽和炭酸

水素ナトリウム水溶液200ml及び水200mlで順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物にヘキサン500mlを加え、結晶化させ、融点40.5~42.0℃のメタンスルホン酸

2-〔2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ〕エチル145gを得た。

【0080】

IR (KBr):  $\nu_{SO_2}$  1355, 1130  $cm^{-1}$

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.11(3H, s), 4.20-4.30(2H, m), 4.38(2H, q, J=8.3Hz), 4.55-4.65

(2H, m), 6.90-7.10(4H, m)

【0081】参考例 5

1-アセチル-5-〔2-〔〔2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ〕エチル〕アミノ〕プロピル〕インドリン-7-カルボニトリル1-アセチル-5-(2-アミノプロピル)インドリン-7-カルボニトリル18.85gとメタンスルホン酸2-〔2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ〕エチル24.34gをエタノール155mlに溶かし、炭酸水素ナトリウム7.81gを加え24時間加熱還流させた。反応液に水1Lを加えジエチルエーテルで

抽出したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール=10/1)で精製し、融点64~65℃の1-アセチル-5-〔2-〔〔2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ〕エチル〕アミノ〕プロピル〕インドリン-7-カルボニトリル23.48gを得た。

【0082】

IR (KBr):  $\nu_{NH}$  2931  $cm^{-1}$

$\nu_{CN}$  2221  $cm^{-1}$

$\nu_{C=O}$  1673  $cm^{-1}$

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 1.06(3H, d, J=6.4Hz), 2.31(3H, s), 2.56(1H, dd, J=13.2, 6.9Hz),

2.75(1H, dd, J=13.2, 6.4Hz), 2.90-3.20(5H, m), 4.00-4.20(4H,

m), 4.33(2H, q, J=8.4Hz), 6.80-7.20(4H, m), 7.24(1H, s), 7.30

(1H, s)

【0083】参考例 6

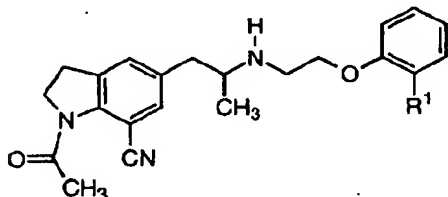
参考例5と同様にして以下の表の化合物を製造した。

【0084】

【化18】

【0085】

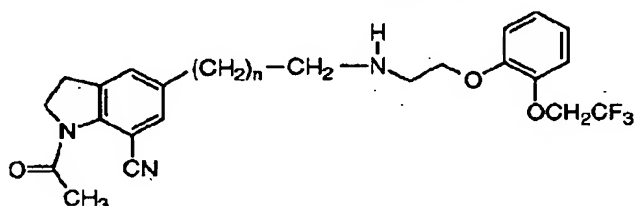
【表1】



R <sup>1</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (δ, CDCl <sub>3</sub> )
エトキシ	2224 (CN) 1676 (C=O)	1.14(3H, d, J=6.0Hz), 1.42(3H, t, J=6.9Hz), 2.31(3H, s), 2.55-2.70(1H, m), 2.90-3.20(6H, m), 4.00-4.20(6H, m), 6.85-6.95(4H, m), 7.30(2H, br s)
ブトキシ	3330 (NH) 2223 (CN) 1679 (C=O)	0.97(3H, t, J=7.4Hz), 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.45-1.55(2H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.30(3H, s), 2.54(1H, dd, J=13.5, 7.2Hz), 2.78(1H, dd, J=13.5, 5.9Hz), 2.90-3.10(5H, m), 3.98(2H, t, J=6.5Hz), 4.05-4.15(4H, m), 6.85-6.95(4H, m), 7.24(1H, s), 7.29(1H, s)
イソプロポキシ	3320 (NH) 2223 (CN) 1680 (C=O)	1.05(3H, d, J=6.3Hz), 1.31(6H, d, J=6.1Hz), 2.31(3H, s), 2.55(1H, dd, J=13.5, 7.1Hz), 2.77(1H, dd, J=13.5, 6.0Hz), 2.90-3.10(5H, m), 4.05-4.20(4H, m), 4.43(1H, sept, J=6.1Hz), 6.85-6.95(4H, m), 7.24(1H, s), 7.29(1H, s)
水素	3325 (NH) 2221 (CN) 1680 (C=O)	1.07(3H, d, J=6.3Hz), 1.61(1H, br s), 2.31(3H, s), 2.59(1H, dd, J=13.6, 6.6Hz), 2.73(1H, dd, J=13.6, 6.6Hz), 2.90-3.10(5H, m), 3.95-4.10(2H, m), 4.11(2H, t, J=8.1Hz), 6.85(2H, d, J=7.4Hz), 6.94(1H, t, J=7.4Hz), 7.20-7.35(4H, m)

【0086】

【化19】



【0087】

【表2】

n	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR (δ, CDCl <sub>3</sub> )
0	3332 (NH) 2221 (CN) 1680 (C=O)	1.78(1H, br s), 2.32(3H, s), 3.00(2H, t, J=5.1Hz), 3.12(2H, t, J=8.3Hz), 3.84(2H, s), 4.10-4.20(4H, m), 4.37(2H, q, J=8.3Hz), 6.90-7.10(4H, m), 7.44(2H, s)
1	2221 (CN) 1680 (C=O)	1.57(1H, br s), 2.31(3H, s), 2.78(2H, t, J=7.2Hz), 2.93(2H, t, J=7.2Hz), 3.03(2H, t, J=5.2Hz), 3.10(2H, t, J=8.0Hz), 4.05-4.20(4H, m), 4.34(2H, q, J=8.4Hz), 6.85-7.10(4H, m), 7.26(1H, s), 7.32(1H, s)
2	2221 (CN) 1680 (C=O)	1.58(1H, br s), 1.79(2H, quint, J=7.3Hz), 2.31(3H, s), 2.65(2H, t, J=7.3Hz), 2.69(2H, t, J=7.3Hz), 3.01(2H, t, J=5.2Hz), 3.09(2H, t, J=8.1Hz), 4.05-4.20(4H, m), 4.37(2H, q, J=8.4Hz), 6.90-7.10(4H, m), 7.23(1H, s), 7.29(1H, s)

【0088】参考例 7

(-)-(R)-1-アセチル-5-[2-[[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル

(±)-1-アセチル-5-[2-[[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル 4.46g をエタノール 20ml に溶かし、(+)-マンデル酸 1.52g を加え室温で放置後、析出結晶をろ取した。得られた結晶をメタノール-エタノール (35ml/35ml)、メタノール-エタノール (28ml/14ml)、メタノール (15ml)、メタノール (13ml) より順次再結晶し、(-)-(R)-1-アセチル-5-[2-[[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル (13ml) より順次再結晶し、(-)-(R)-1-アセチル-5-[2-[[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリルと

(+)-マンデル酸の塩 740mg を得た。この塩を、酢酸エチル 50ml と 10%炭酸ナトリウム水溶液 50ml の混液に加え、室温で 2 時間反応させた。反応液を酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液および水で洗浄したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、融点 57~59℃ の (-)-(R)-1-アセチル-5-[2-[[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル (13ml) より順次再結晶し、(-)-(R)-1-アセチル-5-[2-[[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリルと

リル494mgを得た。

【0089】

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} -21.3^\circ$  ( $c=1.02$ , MeOH)

【0090】この物のNMRは参考例5で得られた化合物と完全に一致した。

【0091】参考例 8

(+)-(S)-1-アセチル-5-[2-[[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル

(±)-1-アセチル-5-[2-[[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル3.86gと(-)-マンデル酸1.27gより、参考例7と同様にして融点57~59℃の(+)-(S)-1-アセチル-5-[2-[[2-(2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル681mgを得た。

【0092】

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} +21.3^\circ$  ( $c=1.03$ , MeOH)

IR (neat):  $\nu_{\text{CN}} 2225 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}} 1685 \text{ cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.26(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.43(12H, br s), 2.31(3H, s), 2.65-2.75 (1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.40-3.55(2H, m), 3.85-4.25(7H, m),

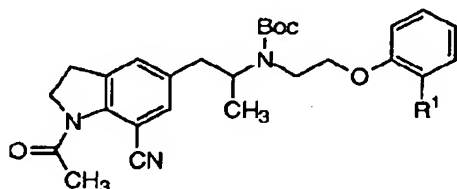
6.75-6.95(4H, m), 7.15-7.30(2H, m).

【0096】参考例 10

参考例9と同様にして以下の表の化合物を製造した。

【0097】

【化20】



【0093】この物のNMRは参考例5で得られた化合物と完全に一致した。

【0094】参考例 9

1-アセチル-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-N-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル

1-アセチル-5-[2-[[2-(2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル200mgを乾燥塩化メチレン2mlに溶かし、二炭酸ジ-tert-ブチル160mgを加え室温で2時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/酢酸エチル=4/1)で精製し、油状の1-アセチル-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-N-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル167mgを得た。

【0095】

【0098】

【表3】

R <sup>1</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )	比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup>	NMR (δ, CDCl <sub>3</sub> )
イソプロポキシ	2224 (CN) 1685 (C=O)		1.27(3H, d, J=7.1Hz), 1.33(6H, d, J=6.1Hz), 1.42(9H, s), 2.30(3H, s), 2.60-2.80(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.35-3.60(2H, m), 3.85-4.30(5H, m), 4.49(1H, sept, J=6.1Hz), 6.80-6.95(4H, m), 7.10-7.35(2H, m)
2,2,2-トリフルオロエトキシ	2228 (CN) 1680 (C=O)	-46.7° (c=1.10, MeOH)	1.27(3H, d, J=6.7Hz), 1.43(9H, s), 2.30(3H, s), 2.68(1H, dd, J=12.8, 6.6Hz), 2.80-3.15(3H, m), 3.30-3.60(2H, m), 3.85-4.20(5H, m), 4.36(2H, q, J=8.3Hz), 6.80-7.40(6H, m)
ブトキシ	2244 (CN) 1685 (C=O)		0.96(3H, t, J=7.4Hz), 1.26(3H, d, J=6.3Hz), 1.40-1.55(11H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.30(3H, s), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.35-3.60(2H, m), 3.85-4.30(7H, m), 6.75-6.95(4H, m), 7.10-7.35(2H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0099】参考例 11

5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-N-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル

1-アセチル-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-N-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル 167mgをエタノール2.2mlに溶かし、5N水酸化ナトリウム水溶液1.1mlを加え、室温で2.5

時間反応させた。反応液に酢酸を加えて中和した後、塩化メチレンで抽出し水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、油状の5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-N-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル 133mgを得た。

【0100】

IR (neat): ν<sub>CN</sub> 2214 cm<sup>-1</sup>

ν<sub>C=O</sub> 1686 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  
3

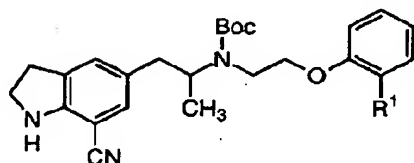
δ: 1.24(3H, d, J=6.6Hz), 1.42(12H, br s), 2.55-2.65(1H, m), 2.70-2.90(1H, m), 3.02(2H, t, J=8.5Hz), 3.35-3.45(2H, m), 3.66(2H, t, J=8.5Hz), 3.80-4.25(5H, m), 4.32(1H, br s), 6.80-7.10(6H, m)

【0101】参考例 12

参考例11と同様にして以下の表の化合物を製造した。

【0102】

【化21】



【0103】

【表4】

R <sup>1</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )	比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup>	NMR (δ, CDCl <sub>3</sub> )
イソプロポキシ	3348 (NH) 2208 (CN) 1672 (C=O)		1.24(3H, d, J=6.4Hz), 1.33(6H, d, J=6.0Hz), 1.42(9H, s), 2.57(1H, dd, J=13.7, 7.0Hz), 2.75-2.90(1H, m), 3.01(2H, t, J=8.3Hz), 3.30-3.55(2H, m), 3.66(2H, t, J=8.6Hz), 3.85-4.25(3H, m), 4.48(1H, sept, J=6.0Hz), 6.80-7.15(6H, m)
2,2,2-トリフルオロエトキシ	3380 (NH) 2200 (CN) 1665 (C=O)	-56.6° (c=1.14, MeOH)	1.24(3H, d, J=6.8Hz), 1.43(9H, s), 2.57(1H, dd, J=13.8, 6.7Hz), 2.70-2.95(1H, m), 3.01(2H, t, J=8.4Hz), 3.30-3.55(2H, m), 3.66(2H, t, J=8.4Hz), 3.80-4.15(3H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 6.80-7.15(6H, m)
ブトキシ	3345 (NH) 2215 (CN) 1673 (C=O)		0.98(3H, t, J=7.4Hz), 1.23(3H, d, J=6.8Hz), 1.40-1.60(1H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.57(1H, dd, J=13.7, 7.0Hz), 2.75-2.95(1H, m), 3.01(2H, t, J=8.4Hz), 3.30-3.55(2H, m), 3.66(2H, t, J=8.4Hz), 3.85-4.35(6H, m), 6.80-7.15(6H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0104】参考例 13

5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-N-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド  
5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-N-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル120mgをジメチルスルホキシド2.5mlに溶かし、30%過酸化水素水0.26mlを加え室温で15分間撹拌したの

ち5N水酸化ナトリウム水溶液0.26mlを加え、室温で1.5時間反応させた。反応液に酢酸を加え水で希釈し酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗ったのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、油状の5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-N-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチル]アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド127mgを得た。

【0105】

IR (neat): νC=O 1687, 1659 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

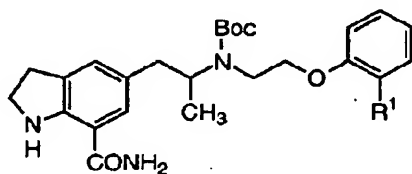
δ: 1.28(3H, t, J=7.1Hz), 1.36(3H, s), 1.41(9H, s), 2.50-2.70(1H, m), 2.80-2.90(1H, m), 2.95-3.00(2H, m), 3.40-3.50(2H, m), 3.65(2H, t, J=8.4Hz), 3.90-4.00(1H, m), 4.05-4.15(4H, m), 5.20-6.10(2H, m), 6.24(1H, br s), 6.80-7.05(6H, m)

【0106】参考例 14

参考例13と同様にして以下の表の化合物を製造した。

【0107】

【化22】



【0108】

【表5】

R <sup>1</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )	比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	NMR (δ, CDCl <sub>3</sub> )
イソプロポキシ	3417 (NH) 3350 (NH) 1686 (C=O) 1656 (C=O)		1.20-1.45(18H, m), 2.50-2.70(1H, m), 2.83(1H, dd, J=14.0, 8.9Hz), 2.90-3.05(2H, m), 3.30-3.55(2H, m), 3.64(2H, t, J=8.5Hz), 3.85-4.40(3H, m), 4.48(1H, sept, J=6.1Hz), 5.60(1H, br), 6.24(1H, br s), 6.75-7.05(6H, m)
2,2,2-トリフルオロエトキシ	3423(NH) 1658 (C=O)	-38.1° (c=1.15, MeOH)	1.25(3H, br s), 1.41(9H, s), 2.45-3.10(4H, m), 3.30-3.55(2H, m), 3.65(2H, t, J=8.5Hz), 3.80-4.15(3H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.50(1H, br s), 6.20(1H, br s), 6.80-7.30(6H, m)
ブトキシ	3414 (NH) 1688 (C=O) 1656 (C=O)		0.96(3H, t, J=7.1Hz), 1.20-1.30(3H, m), 1.40(9H, s), 1.45-1.55(2H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.50-2.70(1H, m), 2.84(1H, dd, J=14.0, 8.9Hz), 2.90-3.00(2H, m), 3.30-3.60(2H, m), 3.64(2H, t, J=8.5Hz), 3.85-4.40(5H, m), 5.60(1H, br), 6.30(1H, br), 6.75-7.05(6H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0109】参考例 15

5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-(2-エトキシフェノキシ)エチル)アミノ]プロピル]-1-ブチリルインドリン-7-カルボキサミド

5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-(2-エトキシフェノキシ)エチル)アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド 145mg を乾燥塩化メチレン 0.5ml に溶かし、ピリジン 0.5ml とブチリルクロリド 47μl を加え、室温で1時間

反応させた。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル)で精製し、アモルファスの5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-(2-エトキシフェノキシ)エチル)アミノ]プロピル]-1-ブチリルインドリン-7-カルボキサミド 142mg を得た。

【0110】

IR (KBr): νNH 3200 cm<sup>-1</sup>

νC=O 1676 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

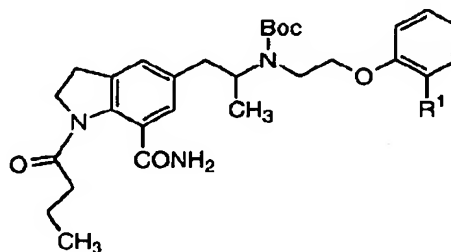
δ: 0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.50(15H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.3Hz), 2.60-2.80(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.30-3.60(2H, m), 3.90-4.40(7H, m), 5.30-5.90(2H, m), 6.80-6.90(4H, br s), 7.00-7.30(2H, m)

【0111】参考例 16

5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-(2-エトキシフェノキシ)エチル)アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミドの代わりに、対応する5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-(2-アルコキシ)エチル)アミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミドを用い参考例15と同様にして以下の表の化合物を製造した。

【0112】

【化23】



【0113】

【表6】

R <sup>1</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )	比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	NMR (δ, CDCl <sub>3</sub> )
イソプロポキシ	3428 (NH) 1683 (C=O)		0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.35(9H, m), 1.41(9H, s), 1.70-1.80(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.2Hz), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.35-3.55(2H, m), 3.85-4.40(5H, m), 4.48(1H, sept, J=6.1Hz), 5.65(2H, br), 6.80-6.95(4H, m), 7.05-7.25(2H, m)
2,2,2-トリフルオロエトキシ	3423 (NH) 3353 (NH) 1680 (C=O)	-39.8° (c=1.22, MeOH)	0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.26(3H, br s), 1.42(9H, s), 1.70-1.85(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.3Hz), 2.70(1H, br s), 2.85-3.10(3H, m), 3.30-3.60(3H, m), 3.80-4.20(4H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.60(2H, br s), 6.80-7.25(6H, m)
ブトキシ	3433 (NH) 1684 (C=O)		0.90-1.05(6H, m), 1.20-1.30(3H, m), 1.41(9H, s), 1.45-1.55(2H, m), 1.70-1.85(4H, m), 2.43(2H, t, J=7.3Hz), 2.60-2.85(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.35-3.65(2H, m), 3.85-4.40(7H, m), 5.60(2H, br), 6.80-6.95(4H, m), 7.05-7.25(2H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0114】参考例 17

1-ブチリル-5-〔2-〔〔2-(2-エトキシフェノキシ)エチル〕アミノ〕プロピル〕インドリン-7-カルボキサミド

5-〔2-〔N-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-(2-エトキシフェノキシ)エチル)アミノ〕プロピル〕-1-ブチリルインドリン-7-カルボキサミド 142mgの塩化メチレン3ml溶液にトリフルオロ酢酸320μlを氷冷攪拌下に加えたのち、室温で1時間反応させた。

反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩化メチレンで抽出したのち水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/メタノール=9/1)で精製し、油状の1-ブチリル-5-〔2-〔〔2-(2-エトキシフェノキシ)エチル〕アミノ〕プロピル〕インドリン-7-カルボキサミド63mgを得た。

【0115】

IR (neat): νNH 3341 cm<sup>-1</sup>

νC=O 1674 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.09(3H, d, J=6.3Hz), 1.38(3H, t, J=7.0Hz), 1.70-1.90(2H, m), 2.44(2H, t, J=7.3Hz), 2.60(1H, dd,

J=13.4, 7.2Hz), 2.83(1H, dd, J=13.4, 6.2Hz), 3.00-3.20(5H, m),

4.00-4.20(6H, m), 5.40-5.90(2H, m), 6.80-7.00(4H, m), 7.13

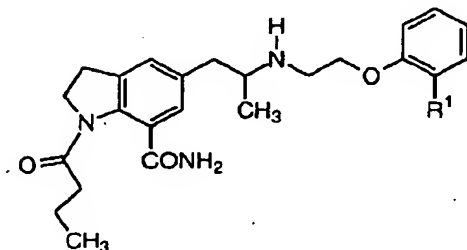
(1H, s), 7.21(1H, s)

【0116】参考例 18

参考例17と同様にして以下の表の化合物を製造した。

【0117】

【化24】



【0118】

【表7】



R <sup>1</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )	比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup>	NMR (δ, CDCl <sub>3</sub> )
2,2,2-トリ フルオロエ トキシ	3352(NH) 3132(NH) 1674 (C=O) 1629 (C=O)	-12.7° (c=0.99, MeOH)	1.00(3H, t, J=7.5Hz), 1.07(3H, d, J=6.2Hz), 1.70- 1.85(2H, m), 2.44(2H, t, J=7.3Hz), 2.58(1H, dd, J=13.5 , 6.9Hz), 2.76(1H, dd, J=13.5, 6.5Hz), 2.90-3.15 (5H, m), 4.00-4.20(4H, m), 4.33(2H, q, J=8.4Hz), 5.55(1H, br s), 5.85(1H, br s), 6.85-6.95(2H, m), 6.97(1H, d, J= 8.3Hz), 7.03(1H, t, J=7.7Hz), 7.12 (1H, s), 7.22(1H, s)
イソプロポ キシ	3416(NH) 1663 (C=O)		0.99(3H, t, J=7.3Hz), 1.09(3H, d, J=6.3Hz), 1.30(6H, d, J=6.1Hz), 1.65-1.80(2H, m), 2.44(2H, t, J=7.3Hz), 2.59(1H, dd, J=13.4, 7.4Hz), 2.85(1H, dd, J=13.4, 5.9Hz), 3.00-3.15(5H, m), 4.05-4.20(4H, m), 4.44 (1H, sept, J=6.1Hz), 5.65(1H, br), 5.90(1H, br), 6.85 -6.95(4H, m), 7.13(1H, s), 7.21(1H, s)
ブトキシ	3360(NH) 1673 (C=O)		0.94(3H, t, J=7.4Hz), 0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.05(3H, d, J=6.3Hz), 1.40-1.55(2H, m), 1.70-1.85(4H, m), 2.44(2H, t, J=7.2Hz), 2.56(1H, dd, J=13.5, 7.2Hz), 2.79(1H, dd, J=13.5, 5.9Hz), 2.95-3.10(5H, m), 3.97 (2H, t, J=6.6Hz), 4.00-4.20(4H, m), 5.65(2H, br), 6.80-6.95(4H, m), 7.12(1H, s), 7.21(1H, s)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0119】参考例 19

(-)-(R)-1-アセチル-5-〔2-〔〔2-  
〔2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキ  
シ〕エチル〕アミノ〕プロピル〕インドリン-7-カル  
ボキサミド

(-)-(R)-1-アセチル-5-〔2-〔〔2-  
〔2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキ  
シ〕エチル〕アミノ〕プロピル〕インドリン-7-カル  
ボニトリル 2.00gの2-プロパノール4.2ml溶  
液に、氷冷撹拌下濃塩酸4.2mlをゆっくり滴下し  
た。反応液を40分間撹拌後飽和炭酸水素ナトリウム水  
溶液で中和したのち、塩化メチレンで抽出した。有機層

を水で洗ったのち無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒  
を減圧下に留去し、融点144~146℃の(-)-  
(R)-1-アセチル-5-〔2-〔〔2-〔2-  
(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ〕エ  
チル〕アミノ〕プロピル〕インドリン-7-カルボキサ  
ミド1.70gを得た。

【0120】

IR (KBr): ν<sub>NH</sub> 3198 cm<sup>-1</sup>  
ν<sub>C=O</sub> 1652 cm<sup>-1</sup>

比旋光度: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -16.1° (c=1.20, MeOH)

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

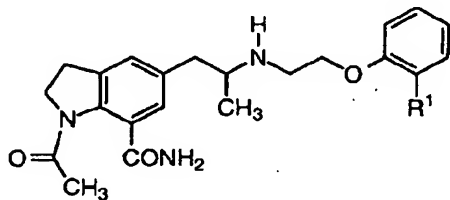
δ: 1.07(3H, d, J=6.2Hz), 2.22(3H, s), 2.58(1H, dd, J=13.5, 6.8Hz),  
2.75(1H, dd, J=13.5, 6.5Hz), 2.90-3.10(5H, m), 4.00-4.20(4H, m),  
4.32(2H, q, J=8.4Hz), 5.60(2H, br s), 6.85-7.05(4H, m), 7.12  
(1H, s), 7.21(1H, s)

【0121】参考例 20

参考例19と同様にして以下の表の化合物を製造した。

【0122】

【化25】

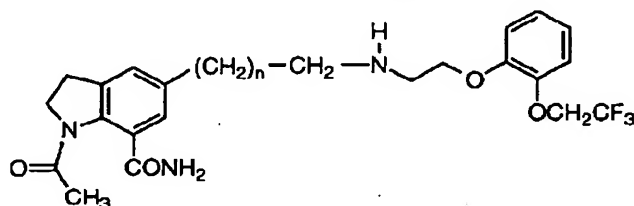


【0123】

【表8】

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【化26】



【表9】

n	IR (cm <sup>-1</sup> )	NMR ( $\delta$ , CDCl <sub>3</sub> )
0	3360 (NH) 1666 (C=O) 1631 (C=O)	1.77(1H, br s), 2.24(3H, s), 3.02(2H, t, J=5.1Hz), 3.10(2H, t, J=7.9Hz), 3.86(2H, s), 4.10-4.20(4H, m), 4.37(2H, q, J=8.4Hz), 5.65(2H, br), 6.85-7.10(4H, m), 7.31(1H, s), 7.36(1H, s)
1	3374 (NH) 1680 (C=O) 1652 (C=O)	1.69(1H, br s), 2.23(3H, s), 2.79(2H, t, J=7.1Hz), 2.94(2H, t, J=7.1Hz), 3.04(2H, t, J=5.3Hz), 3.07(2H, t, J=7.9Hz), 4.11(2H, t, J=5.3Hz), 4.15(2H, t, J=7.9Hz), 4.34(2H, q, J=8.4Hz), 5.60(2H, br s), 6.85-7.10(4H, m), 7.15(1H, s), 7.24(1H, s)
2	3381 (NH) 3213 (NH) 1666 (C=O) 1631 (C=O)	1.56(1H, br s), 1.81(2H, quint, J=7.4Hz), 2.24(3H, s), 2.65(2H, t, J=7.4Hz), 2.69(2H, t, J=7.4Hz), 3.01(2H, t, J=5.2Hz), 3.07(2H, t, J=7.8Hz), 4.12(2H, t, J=5.2Hz), 4.15(2H, t, J=7.8Hz), 4.37(2H, q, J=8.4Hz), 5.60(2H, br), 6.85-7.10(4H, m), 7.12(1H, s), 7.21(1H, s)

【0127】

IR (film):  $\nu_{\text{C=O}}$  1645  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.06(3H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 1.38(3H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.74(1H, br s), 2.46(3H, s), 2.67(1H, dd,  $J=13.3, 7.1\text{Hz}$ ), 2.89(1H, dd,  $J=13.3, 6.2\text{Hz}$ ), 2.95-3.15(3H, m), 3.44(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.95-4.10(4H, m), 4.39(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.80-6.95(4H, m), 7.34(1H, s), 7.71(1H, s)

【0128】実施例 2

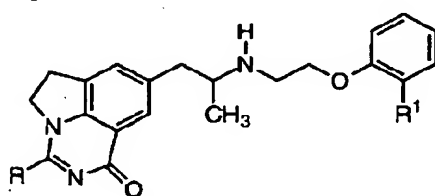
実施例1と同様にして以下の表の化合物を製造した。

【0129】

【化27】

【0130】

【表10】



化合物	R	R <sup>1</sup>	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )	比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ )	NMR ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ )
2	メチル	イソプロポキシ	1650 (C=O) 1631 (C=O)		1.06(3H, d, $J=6.2\text{Hz}$ ), 1.29(6H, d, $J=6.1\text{Hz}$ ), 1.84(1H, br s), 2.47(3H, s), 2.67(1H, dd, $J=13.3, 7.2\text{Hz}$ ), 2.91(1H, dd, $J=13.3, 6.1\text{Hz}$ ), 2.95-3.10(3H, m), 3.46(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.05(2H, t, $J=5.6\text{Hz}$ ), 4.35-4.45(3H, m), 6.80-6.95(4H, m), 7.34(1H, s), 7.72(1H, s)
3	メチル	ブトキシ	1644 (C=O) 1631 (C=O)		0.95(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.05(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.48(2H, sext, $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.75(2H, quint, $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.91(1H, br s), 2.43(3H, s), 2.64(1H, dd, $J=13.3, 7.3\text{Hz}$ ), 2.90(1H, dd, $J=13.3, 4.1\text{Hz}$ ), 2.95-3.15(3H, m), 3.44(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.94(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$ ), 4.04(2H, t, $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.38(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.80-6.95(4H, m), 7.33(1H, s), 7.68(1H, s)
4	メチル	2,2,2-トリフルオロエトキシ	3409(NH) 1645 (C=O)	-29.3° ( $c=1.14$ , MeOH)	1.07(3H, d, $J=6.2\text{Hz}$ ), 1.57(1H, br s), 2.47(3H, s), 2.70(1H, dd, $J=13.4, 6.8\text{Hz}$ ), 2.85(1H, dd, $J=13.4, 6.5\text{Hz}$ ), 2.95-3.10(3H, m), 3.47(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$ ), 4.00-4.10(2H, m), 4.20-4.35(2H, m), 4.41(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.80-7.10(4H, m), 7.34(1H, s), 7.74(1H, s)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0131】

【表11】

化合物	R	R <sup>1</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )	比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup>	NMR (δ, CDCl <sub>3</sub> )
5	メチル	2,2,2-トリフロロエシ	3409(NH) 1645 (C=O)	+29.6° (c=1.13, MeOH)	化合物4と同じ
6	メチル	水素	3423(NH) 1645 (C=O)		1.10(3H,d,J=6.3Hz), 1.56(1H,br s), 2.48(3H,s), 2.73(1H,dd,J=13.0,6.3Hz), 2.86(1H,dd,J=13.0,6.3Hz), 2.90-3.10(3H,m), 3.44(2H,t,J=7.8Hz), 3.90-4.05(2H,m), 4.37(2H,t,J=7.8Hz), 6.79(2H,d,J=8.3Hz), 6.93(1H,t,J=8.3Hz), 7.20-7.30(2H,m), 7.34(1H,s), 7.76(1H,s)
7	プロピル	エトキシ	1645 (C=O) 1625 (C=O)		1.00-1.10(6H,m), 1.38(3H,t,J=7.0Hz), 1.73(1H,br s), 1.90(2H,sext,J=7.6Hz), 2.55-2.75(3H,m), 2.90(1H,dd,J=13.3,6.1Hz), 2.95-3.15(3H,m), 3.44(2H,t,J=7.7Hz), 3.95-4.10(4H,m), 4.42(2H,t,J=7.7Hz), 6.80-6.95(4H,m), 7.34(1H,s), 7.75(1H,s)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0132】

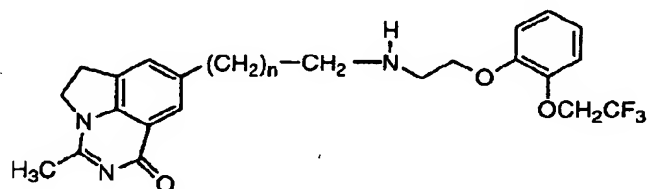
【表12】

化合物	R	R <sup>1</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )	比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup>	NMR (δ, CDCl <sub>3</sub> )
8	プロピル	イソプロポキシ	3270(NH) 1645 (C=O)		1.00-1.20(6H,m), 1.28(6H,d,J=5.9Hz), 1.89(2H,sext,J=7.4Hz), 1.95(1H,br s), 2.55-2.75(3H,m), 2.85-3.15(4H,m), 3.45(2H,t,J=7.4Hz), 4.06(2H,t,J=5.4Hz), 4.30-4.50(3H,m), 6.80-6.95(4H,m), 7.34(1H,s), 7.73(1H,s)
9	プロピル	ブトキシ	1646 (C=O)		0.95(3H,t,J=7.4Hz), 1.00-1.10(6H,m), 1.48(2H,sext,J=7.4Hz), 1.75(2H,quint,J=7.4Hz), 1.91(2H,sext,J=7.6Hz), 2.55-2.70(3H,m), 2.92(1H,dd,J=13.3,5.8Hz), 2.95-3.10(3H,m), 3.45(2H,t,J=7.6Hz), 3.95(2H,t,J=7.4Hz), 4.06(2H,t,J=5.5Hz), 4.42(2H,t,J=7.6Hz), 6.80-6.95(4H,m), 7.34(1H,s), 7.75(1H,s)
10	プロピル	2,2,2-トリフロロエシ	1645 (C=O) 1631 (C=O)	-29.0° (c=1.00, MeOH)	1.00-1.10(6H,m), 1.74(1H,br s), 1.90(2H,sext,J=7.5Hz), 2.62(2H,t,J=7.5Hz), 2.68(1H,dd,J=13.4,6.9Hz), 2.86(1H,dd,J=13.4,6.4Hz), 2.95-3.15(3H,m), 3.47(2H,t,J=7.7Hz), 4.00-4.10(2H,m), 4.20-4.35(2H,m), 4.44(2H,t,J=7.7Hz), 6.85-7.05(4H,m), 7.33(1H,s), 7.74(1H,s)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0133】

【化28】



【0134】

【表13】

化合物	n	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )	NMR ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ )
11	0	3402 (NH) 1645 (C=O)	1.78(1H, br s), 2.49(3H, s), 3.00(2H, t, J=5.2Hz), 3.51(2H, t, J=7.5Hz), 3.95(2H, s), 4.12(2H, t, J=5.2Hz), 4.37(2H, q, J=8.4Hz), 4.45(2H, t, J=7.5Hz), 6.85-7.10(4H, m), 7.57(1H, s), 7.82(1H, s)
12	1	3409 (NH) 1645 (C=O)	1.55(1H, br s), 2.48(3H, s), 2.91(2H, t, J=6.5Hz), 2.99(2H, t, J=6.5Hz), 3.03(2H, t, J=5.2Hz), 3.49(2H, t, J=7.5Hz), 4.09(2H, t, J=5.2Hz), 4.30(2H, q, J=8.4Hz), 4.42(2H, t, J=7.5Hz), 6.85-7.10(4H, m), 7.37(1H, s), 7.77(1H, s)
13	2	3423 (NH) 1645 (C=O)	1.61(1H, br s), 1.84(2H, quint, J=7.2Hz), 2.47(3H, s), 2.70(2H, t, J=7.2Hz), 2.77(2H, t, J=7.2Hz), 3.00(2H, t, J=5.2Hz), 3.49(2H, t, J=7.8Hz), 4.10(2H, t, J=5.2Hz), 4.37(2H, q, J=8.4Hz), 4.43(2H, t, J=7.8Hz), 6.85-7.10(4H, m), 7.33(1H, s), 7.71(1H, s)

## 【0135】試験例 1

## ラット尿道内圧測定実験

体重250～350gのオスSD系ラットを用いた。動物をウレタン(1.5g/kg, 腹腔内投与)麻酔下で、腹部下方を切開し、恥骨結合部を露出し、尿道に沿って恥骨結合部を切り開いた。尿道(前立腺より下方)を糸で結紮した後、膀胱頸部より前立腺を剥離した。膀胱の上部を切り、そこからGlucose free tyrode液で満たしたカニユーレを先端部が前立腺部尿道に位置するように尿道の奥まで挿入し、膀胱頸部を結紮してカニユーレを固定した。カニユーレの他端から圧カトランスデューサーを介して尿道内圧を測定した。phenylephrine (30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )を大腿部静脈より注入(注入速度36ml/h)すると、尿道が収縮し、尿道内圧が上昇する。この上昇に対する阻害活性で薬物の尿道内圧への影響を検討した。被験薬物を静脈投与し、5分後にphenylephrineを注入して尿道内圧の上昇を測定した。薬物投与前のphenylephrineによる尿道内圧の上昇を100%として、薬物投与後の値を百分率で表し、濃度阻害曲線を描き、 $\text{ID}_{50}$  値を得た。

## 【0136】

## 【表14】

本発明の化合物	$\text{ID}_{50}$ ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )
1	1.2
2	1.1
7	1.8
8	1.7
9	5.8
10	1.8

## 【0137】試験例 2

## ラット血圧測定実験

体重300g前後のオスSD系ラットを用いた。動物をウレタン(1.5g/kg, 腹腔内投与)で麻酔後、総頸動脈にカニユーレを挿入し、圧カトランスデューサーを介して血圧を記録した。被験薬物は生理食塩水に溶解し、段階的に用量を増加させて大腿静脈から静脈内に投与した。薬物投与前後の平均血圧の変化を測定した。薬物の血圧降下作用は、15%降下を惹起する用量を $\text{ED}_{15}$  値として表した。

## 【0138】

## 【表15】

本発明の化合物	$\text{ED}_{15}$ ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )
1	6.08
2	8.25
7	26.1
8	21.1
9	35.2
10	20.7

フロントページの続き

(72)発明者 小澤 基裕  
東京都文京区本郷4-28-9 みやこマン  
ション305号室

(72)発明者 矢崎 敏和  
長野県南安曇郡穂高町有明5944-95

(72)発明者 山岸 良一  
長野県松本市大字島内5003番地 フレグラ  
ンス希望A-101号